



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Ruolo del linezolid nella terapia delle infezioni causate da cocchi gram-positivi multiresistenti

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

Ruolo del linezolid nella terapia delle infezioni causate da cocchi gram-positivi multiresistenti / F. Paradisi; G. Corti. - In: LE INFEZIONI IN MEDICINA. - ISSN 1124-9390. - STAMPA. - 12:(2004), pp. 19-26.

Availability:

This version is available at: 2158/330418 since:

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

Ruolo del linezolid nella terapia delle infezioni causate da cocci gram-positivi multiresistenti

The role of linezolid in the therapy of infections caused by multiresistant gram-positive cocci

Franco Paradisi, Giampaolo Corti

Clinica Malattie Infettive, Università degli Studi, Firenze, Italia

L'ultimo decennio ha visto importanti modifiche nell'eziologia delle infezioni nosocomiali, con una tendenza al passaggio da patogeni "facili" da trattare (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, stafilococchi meticillino-sensibili) a microrganismi resistenti (stafilococchi meticillino-resistenti, enterococchi, *Enterobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* sp. [1] nonché una maggior rappresentatività dei cocci gram-positivi (CGP), che hanno ormai superato i bacilli Gram-negativi quali principale causa di tali infezioni, soprattutto di quelle postoperatorie e del torrente circolatorio [2]; ad esempio, stafilococchi ed enterococchi da soli causano il 45% delle infezioni del torrente circolatorio [3].

Un ulteriore problema è rappresentato dalla recente diffusione, tra i CGP, di patogeni multiresistenti e, soprattutto, dotati di ridotta sensibilità od addirittura piena resistenza a quegli agenti che costituiscono attualmente la principale risorsa dell'armamentario terapeutico a nostra disposizione, e cioè i glicopeptidi. Ci riferiamo in particolare a *Staphylococcus aureus* con ridotta sensibilità alla vancomicina (ed alla teicoplanina) e ad *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina (VREF) e spesso anche alla teicoplanina [4].

Alla luce di quanto appena detto, appare di fondamentale importanza poter disporre di nuovi agenti antimicrobici capaci di superare questo problema e negli ultimissimi anni alcuni di questi si sono resi disponibili per l'uso clinico (quinupristin/dalfopristin, linezolid) mentre altri si trovano in varie fasi di speri-

mentazione (daptomicina, oritavancina, tigliciclina), essendo comunque tutti altamente attivi verso i CGP multiresistenti (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente [MRSA] e con ridotta sensibilità ai glicopeptidi, stafilococchi coagulasi-negativi, enterococchi vancomicina-resistenti, pneumococchi penicillino- e multiresistenti) [5].

Tra le molecole sopra citate, un posto di rilievo è occupato dal linezolid, appartenente alla famiglia degli oxazolidinoni, una nuova classe di agenti antibatterici non correlati ad alcun altro genere di antibiotici sinora conosciuti. Il linezolid accomuna tutta una serie di caratteristiche favorevoli, siano esse microbiologiche, farmacocinetiche, tossicologiche e cliniche, che ne fanno una delle molecole antimicrobiche più innovative degli ultimi anni. Il peculiare meccanismo d'azione del linezolid (legame selettivo alla subunità ribosomiale 50S nei pressi dell'interfaccia con la subunità 30S, che inibisce la formazione del complesso d'iniziazione 70S di mRNA e tRNA e, quindi, la sintesi proteica in fase molto precoce) facilita l'assenza di resistenze crociate con altri antibiotici mentre la comparsa di mutanti resistenti ad esso in corso di terapia rappresenta per ora un'eventualità molto remota o comunque tale da svilupparsi molto lentamente [6]. Da un punto di vista microbiologico, il linezolid possiede una notevole attività antibatterica nei confronti dei principali CGP (stafilococchi, streptococchi, pneumococchi, enterococchi) (Tabella 1), ivi compresi gli stafilococchi meticillino-resistenti, gli pneumococchi penicillino-resistenti e gli enterococchi glicopeptido-

Tabella 1 - Attività *in vitro* di linezolid nei confronti di cocchi gram-positivi (MIC₉₀ in mg/l) (modificata da [7]).

Microrganismo	N. ceppi	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-sensibile	291	4
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente	395	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> meticillino-sensibile	277	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> meticillino-resistente	365	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	268	2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	281	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penicillino-sensibile	273	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penicillino-intermedio	165	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penicillino-resistente	113	1
<i>Enterococcus</i> sp. glicopeptido-sensibile	316	4
<i>Enterococcus</i> sp. glicopeptido-resistente	123	2

resistenti [7]. Complessivamente, da un vasto studio epidemiologico coinvolgente centinaia di laboratori di microbiologia in tutto il mondo e comprendente oltre 30.000 stipiti batterici, è emerso che tutti i ceppi stafilococchi e streptococchi sono sensibili al linezolid (8). Altri microrganismi gram-positivi generalmente sensibili a questa molecola sono rappresentati da *Nocardia* sp., *Corynebacterium* sp., *Listeria monocytogenes* e *Rhodococcus* sp., mentre l'efficacia verso patogeni respiratori Gram-negativi quali *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* è nettamente inferiore, con MIC₉₀ di 16-32 mg/l [9]. Il linezolid è generalmente attivo nei confronti degli anaerobi sia Gram-positivi (*Bacillus* sp., *Clostridium* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Propionibacterium acnes*) che Gram-negativi (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella* sp.) [10].

Da un punto di vista farmacocinetico la proprietà che maggiormente contraddistingue il linezolid è rappresentata dalla sua biodisponibilità dopo somministrazione per os pari al 100%, il che viene a significare un'assoluta equivalenza terapeutica tra via endovenosa e via orale (11). Le altre principali caratteristiche farmacocinetiche della molecola sono riassunte nella Tabella 2 [11, 12]. Tra queste va segnalato che il picco ematico raggiungibile in ugual misura dopo somministrazione per via endovenosa ed orale è di gran lunga superiore al breakpoint della MIC (4 mg/l) e che la corrispondente area sottesa alla curva concentrazione/tempo (AUC) supera di circa cento volte la MIC stessa per gran parte dei patogeni rientranti nello spettro d'azione del linezolid [13]. Inoltre, la presenza di cibo nello stomaco riduce la biodisponibilità ed il picco

Tabella 2 - Proprietà farmacocinetiche di linezolid (modificata da [11, 12]).

Picco ematico (C _{max} in mg/l)	0-20
Tempo per raggiungere il picco ematico (T _{max} in h)	0,5-1,5
Area sottesa alla curva concentrazione/tempo (AUC in mg·h/l)	60-138
Emivita d'eliminazione (T _{1/2} β in h)	4,5-5,5
Legame farmaco-proteico (%)	31
Volume apparente di distribuzione (l)	40-50
Escrezione (%)	epatica 70, renale 30
Metaboliti attivi (%)	50
Molecola integra nelle urine (%)	30

Tabella 3 - Diffusione tissutale comparativa (%) di linezolid e dei glicopeptidi (da [31]).

<i>Materiale clinico</i>	<i>Linezolid</i>	<i>Teicoplanina</i>	<i>Vancomicina</i>
Osso	60	50-60	7-13
Liquor	70	10	0-18
Epitelio alveolare	238-450	–	11-17
Muscolo scheletrico	94	40	30
Liquido dialitico	61	40	20
Liquido interstiziale della bolla infiammatoria	104	43	–

ematico di circa il 20% senza però modificare significativamente l'AUC [14]. Infine, l'emivita è sufficientemente lunga da consentire la doppia somministrazione giornaliera.

L'elevato volume di distribuzione ed il basso legame farmaco-proteico sono alla base dell'elevata capacità di penetrazione tissutale del linezolid, anche in confronto ad altre molecole di riferimento. Le alte concentrazioni raggiunte nel liquido alveolare, quadruple rispetto a quelle ottenute nel plasma [15] e circa 12 volte superiori a quelle raggiunte dalla vancomicina [16], rendono ragione della capacità del farmaco di mantenere a livello polmonare concentrazioni superiori alla MIC₉₀ di *S. aureus* e *S. pneumoniae* per tutto l'intervallo tra le dosi, giustificando quindi la sua elevata efficacia nel trattamento delle polmoniti.

Per quanto concerne l'apparato muscolo-scheletrico, la penetrazione del linezolid nel muscolo, nel liquido sinoviale e nella sinovia è eccellente, con livelli pari all'80-90% di quelli plasmatici, ed anche nell'osso la concentrazione è elevata, attestandosi su valori del 60% rispetto a quelli ematici. Tali livelli sono generalmente pari ad almeno il doppio della MIC₉₀ per stafilococchi ed enterococchi [17, 18]. Comparativamente, le concentrazioni ossee di teicoplanina (50-60% rispetto a quelle plasmatiche) e vancomicina (10%) sono rispettivamente equivalenti e nettamente inferiori a quelle del linezolid [19, 20]. Decisamente inferiori sono anche i livelli raggiunti dai due glicopeptidi (rispettivamente 40% e 30% di quelli plasmatici) nel muscolo scheletrico [21, 22].

Anche nel liquido interstiziale della bolla infiammatoria il linezolid è dotato di un'ottima penetrazione, raggiungendovi concentrazioni quadruple rispetto alla MIC₉₀ per stafilococchi ed enterococchi, pari al 104% di quelle ematiche [23] e ben più elevate di quelle ottenibili

con la teicoplanina (40-45%) [24]. Nel liquido dialitico il linezolid raggiunge livelli pari al 60% di quelli plasmatici [25], ancora superiori rispetto alle concentrazioni ottenibili con teicoplanina (40%) [26] e vancomicina (20%) [27].

Infine, un ottimo indice di penetrazione nella barriera emato-encefalica è evidenziato dal linezolid in pazienti con infezioni neurochirurgiche, nei quali esso raggiunge livelli pari al 120-230% di quelli ematici [28], valori molto più elevati di quelli, peraltro insoddisfacenti, ottenibili con teicoplanina e vancomicina (0-20%) [29, 30]. I dati sulla diffusione tissutale di linezolid e glicopeptidi appena citati sono riassunti nella Tabella 3 [31].

Il linezolid si è dimostrato un agente antimicrobico generalmente ben tollerato. Negli studi clinici di fase III condotti su oltre 2.000 pazienti gli eventi avversi maggiormente segnalati riguardavano l'apparato gastrointestinale, con presenza di diarrea, nausea, vomito e stipsi. Altre reazioni comprendevano effetti sul SNC (cefalea, insonnia, vertigini) e rash cutanei (Tabella 4) [11]. Studi di fase II hanno evidenziato simili percentuali d'insorgenza di effetti collaterali; solo il 3% dei pazienti trattati ha dovuto interrompere la terapia, e meno dell'1% erano interessati da reazioni gravi [32].

In studi di fase II e III il linezolid ha prodotto una mielosoppressione reversibile tempo- e dose-dipendente estrinsecantesi in anemia, neutropenia e soprattutto trombocitopenia [12]. Quest'ultima sembra interessare solo il 2-3% dei soggetti trattati [32] e si manifesta in particolar modo in corso di terapie prolungate oltre le due settimane [33]. Data l'efficacia del linezolid nel trattamento di gravi infezioni da CGP multiresistenti, l'impiego della molecola non è controindicato in nessuna categoria di

Tabella 4 - Frequenza (%) di eventi avversi in corso di terapia con linezolid ed antibiotici confrontati (modificata da [11]).

<i>Evento</i>	<i>Linezolid (n=2046)</i>	<i>Antibiotici di confronto (n=2001)</i>
Diarrea	8,3	6,3
Cefalea	6,5	5,5
Nausea	6,2	4,6
Vomito	3,7	2,0
Insonnia	2,5	1,7
Trombocitopenia	2,4	1,5
Stipsi	2,2	2,1
Rash cutaneo	2,0	2,2
Vertigini	2,0	1,9
Febbre	1,6	2,1

pazienti, a patto che venga periodicamente monitorato l'esame emocromocitometrico, in particolare in soggetti immunodepressi o con patologie ematologiche preesistenti.

Con percentuali di frequenza del tutto irrilevanti possono talora presentarsi rialzi dell'azotemia e della creatininemia che sono invece tipici dei glicopeptidi, in particolare della vancomicina (fino al 15% dei soggetti trattati). Non sono inoltre stati descritti casi di "red man syndrome", che possono invece manifestarsi con una certa facilità, in caso di infusione e.v. troppo rapida e/o in volumi di solvente troppo piccoli, con la teicoplanina e soprattutto con la vancomicina. Sempre con quest'ultima il tasso di flebite in sede d'infusione può variare dal 13% al 45% mentre con quinupristin/dalfopristin questa complicazione si manifesta con grande facilità, tanto che ne viene consigliata la somministrazione non attraverso via e.v. periferica ma mediante catetere venoso centrale, mentre i fenomeni d'irritazione locale con il linezolid, come si è visto, sono invece molto rari [34].

Le favorevoli caratteristiche microbiologiche (elevata attività verso CGP multiresistenti, assenza di resistenze crociate), farmacocinetiche (biodisponibilità del 100% sia dopo somministrazione parenterale che orale) e tossicologiche (assenza di reazioni avverse importanti e/o frequenti) rendono il linezolid particolarmente indicato nel trattamento di tutta una serie di infezioni (polmonari, batteriemiche, ossee, cutanee e dei tessuti molli), come recentemente stabilito dalla Food and Drug Administration americana [35]. Queste proprietà si compendiano infatti in un profilo farmacoeconomico che configura un antibiotico particolarmente "cost-effective", in particolare nelle infezioni sostenute da MRSA e VREF: sono soprattutto le infezioni sostenute da questi due microrganismi a interessare generalmente i pazienti più vulnerabili (immunodepressi) ed i reparti a più alto rischio (unità di terapia intensiva, divisioni onco-ematologiche) determinando così condizioni particolarmente gravose quali l'impiego di farmaci costosi ed il prolungamento della degenza ospedaliera [36].

Tabella 5 - Costi (in euro) della terapia di infezioni da MRSA con linezolid e vancomicina (da [37]).

<i>Costo terapia</i>	<i>Linezolid (n=124)</i>	<i>Vancomicina (n=130)</i>
Terapia ospedaliera	4.002,14	6.607,44
- costo degenza	3.104,54	6.300,39
- costo antibiotico	897,60	307,05
Terapia domiciliare	1.135,20	0
Costo totale	5.137,34	6.607,44
Differenziale	-	+1.470,10

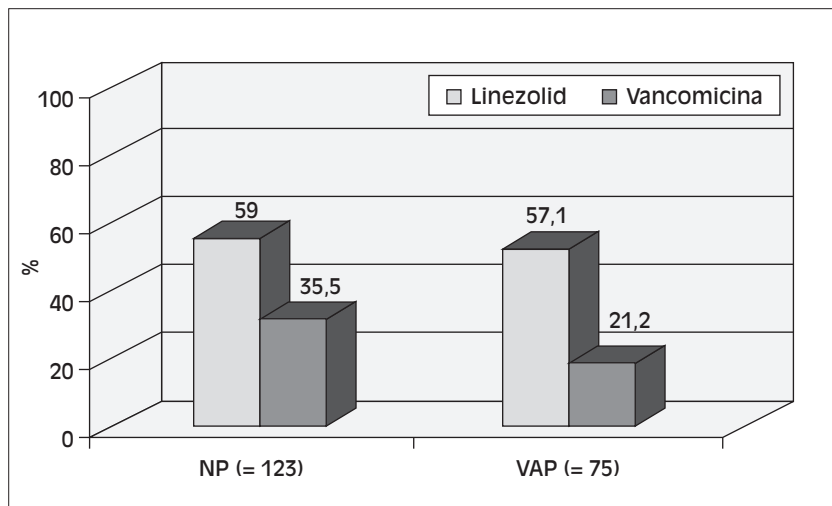


Figura 1 - Efficacia clinica comparativa (%) del linezolid in pazienti con polmonite nosocomiale (NP) od associata alla ventilazione (VAP) causata da MRSA.

La possibilità di usare un antibiotico per via orale (l'unico tra quelli disponibili per le infezioni causate da CGP multiresistenti) rende ragione dell'innovatività del linezolid, che può essere somministrato per os fin dall'inizio mostrando comunque una riduzione significativa della degenza ospedaliera ed una durata della terapia più breve rispetto a farmaci di confronto (vancomicina) nel trattamento di infezioni "difficili" quali quelle sostenute da MRSA (Tabella 5) [37].

È stato precedentemente evidenziato come possano non rilevarsi differenze significative nell'evoluzione clinica di quadri di polmonite batteriemia dovuta a MRSA od a *S. aureus* meticillino-sensibile (MSSA) e che nei pazienti con forme ascrivibili a MSSA la mortalità è significativamente più elevata fra quelli trattati con vancomicina (8/17; 47%) che non tra quelli trattati con oxacillina (0/10; $p < 0,01$), probabilmente a causa dell'azione più lenta posseduta dal glicopeptide rispetto alla penicillina [38].

Questo può essere alla base anche del miglior tasso di risposta clinica osservato in pazienti con polmonite nosocomiale da MRSA trattati con linezolid 600 mg bid (59%) o con vancomicina 1 g bid (35,5%; $p = 0,009$) ed in un sottogruppo di soggetti con polmonite associata alla ventilazione meccanica (VAP) sempre causata da MRSA (57,1% vs. 21,2%; $p = 0,002$) in un recente trial randomizzato in doppio cieco (Figura 1); usando un metodo di regressione logistica, gli Autori citavano il coinvolgimento unilobare, l'assenza di comorbidità oncologiche o renali e la terapia con linezolid

quali fattori predittivi indipendenti significativamente associati ad una miglior prognosi. Similmente, in uno studio sulla VAP causata da MRSA, la percentuale di sopravvivenza dei pazienti trattati con linezolid (84,1%) era sovrapponibile a quella dei soggetti trattati con vancomicina (70,2%; $p = 0,131$) secondo il metodo statistico di Kaplan-Meier mentre all'analisi in regressione logistica la terapia con linezolid appariva un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza ($p = 0,01$) insieme con un punteggio APACHE II < 20 [39]. Infine, in alcuni studi clinici sul trattamento di osteomieliti e di infezioni del piede diabetico il linezolid mostrava tassi di successo clinico oltre l'80%, che in un trial comparativo erano superiori, anche se non in modo statisticamente significativo, rispetto a quelli osservabili con una terapia standard con aminopenicilline protette [40-42]; nel trattamento domiciliare di infezioni cutanee del braccio o della mammella in pazienti con cancro mammario il linezolid per via orale, dopo un ciclo iniziale e.v. di vancomicina, si dimostrava efficace e capace di ridurre la necessità di una terapia antibiotica infusiva di oltre 12 giorni [43]. Possiamo quindi concludere che in virtù delle sue favorevoli proprietà microbiologiche e farmacocinetiche, della conseguente efficacia sia clinica che batteriologica che deriva dal suo impiego e dal suo rassicurante profilo tossicologico, il linezolid rappresenta un'importante opzione terapeutica per il trattamento di infezioni sia domiciliari che nosocomiali ascrivibili a CGP multiresistenti, nonché per la riduzione della pressione selettiva esercitata

dai glicopeptidi sulla flora CGP ospedaliera. Inoltre, appare particolarmente significativo poter offrire ai pazienti affetti da gravi infezioni da CGP una terapia orale domiciliare una volta che si è assistito alla loro stabilizzazione sul piano clinico, piuttosto che obbligarli ad una prolungata ospedalizzazione o ad una terapia domiciliare infusiva. L'istituzione

di una terapia sequenziale rende infatti possibile una precoce dimissione dall'ospedale o, addirittura, un trattamento interamente domiciliare, con ovvii e tangibili risparmi sul piano economico.

Key-words: antibiotic resistance, enterococchi, gram-positive cocci, linezolid, staphylococchi.

RIASSUNTO

I cocchi gram-positivi sono divenuti agenti sempre più comuni di infezioni nosocomiali, in particolare enterococchi e stafilococchi nel campo delle infezioni postoperatorie e del torrente circolatorio.

Parallelamente, sono aumentati di frequenza gli stipiti enterococchi multiresistenti e stafilococchi meticillino-resistenti mentre sono comparsi enterococchi glicopeptido-resistenti e, recentemente, stafilococchi con suscettibilità intermedia ai glicopeptidi, farmaci che rappresentano l'ultima risorsa nella terapia delle infezioni causate da cocchi gram-positivi multiresistenti.

In questo preoccupante panorama è di fondamentale importanza poter disporre di nuove

molecole, quali gli oxazolidinoni, capaci di ovviare a tali problemi.

Il linezolid, in virtù della sua elevata attività antibatterica verso tutti i cocchi gram-positivi multiresistenti, della sua favorevole farmacocinetica, del suo rassicurante profilo tossicologico, della possibilità di impiego sia per via endovenosa che orale dovuto alla sua completa biodisponibilità, della sua sinora scarsa induzione di resistenze batteriche e della sua efficacia sia clinica che microbiologica dimostrata da studi condotti su migliaia di pazienti, rappresenta un'opzione importante nel trattamento di gravi infezioni nosocomiali causate da enterococchi e stafilococchi multiresistenti.

SUMMARY

Gram-positive cocci are becoming more and more common agents of nosocomial infections, primarily enterococci and staphylococci in the field of surgical site and bloodstream infection. At the same time, the frequency of multiresistant enterococci and methicillin-resistant staphylococci has increased, whereas glycopeptide-resistant enterococcal strains and, recently, staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides have appeared, so making the use of glycopeptides as the "last-chance drugs" ineffective. Under those circumstances, the synthesis of new potent antibi-

otics, such as oxazolidinones, is both desirable and welcome. Linezolid possesses a high activity against all multiresistant gram-positive cocci, favourable pharmacokinetics, a good safety profile, a complete bioavailability after oral administration permitting switch therapy, a low capacity of inducing resistance, and both clinical and microbiologic efficacy as demonstrated by a number of clinical trials conducted on thousands of patients. So, linezolid is an important therapeutic option in the treatment of infections caused by multiresistant enterococcal and staphylococcal strains.

BIBLIOGRAFIA

- [1] McGowan JE. Jr. The impact of changing pathogens of serious infections in hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* 31 (Suppl 4), S124-130, 2000.
- [2] National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report, data summary from October 1986-April 1996, is-

- sued May 1996. *Am. J. Infect. Control.* 24, 380-387, 1996.
- [3] Pfaller MA., Jones RN., Doern GV., Kugler K., and the SENTRY Participants Group. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 1762-1770, 1998.

- [4] Gerberding JR., McGowan JE. Jr, Tenover FC. Emerging nosocomial infections and antimicrobial resistance. *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.* 19, 83-98, 1999.
- [5] Paradisi F., Corti G., Messeri D. Antistaphylococcal (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) antibiotics. *Med. Clin. North. Am.* 85, 1-17, 2001.
- [6] Dresser L., Rybak MJ. The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. *Pharmacotherapy.* 18, 456-461, 1998.
- [7] Gemmell CG. Susceptibility of a variety of clinical isolates to linezolid: a European inter-country comparison. *J. Antimicrob. Chemother.* 48, 47-52, 2001.
- [8] Mutnick AH., Biedenbach DJ., Turnidge JD., Jones RN. Spectrum and potency evaluation of a new oxazolidinone, linezolid: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-2000. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 43, 66-73, 2002.
- [9] Zurenko GE., Yagi BH., Schaadt RD., Allison JW., Kilburn JO., Glickman SE., Hutchinson DK., Barbachyn MR., Brickner SJ. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 839-845, 1996.
- [10] Edlund C., Oh H., Nord CE. In vitro activity of linezolid and eperezolid against anaerobic bacteria. *Clin. Microbiol. Infect.* 5, 51-53, 1999.
- [11] Perry CM., Jarvis B. Linezolid. A review of its use in the management of serious Gram-positive infections. *Drugs.* 61, 525-551, 2001.
- [12] Bouza E., Muñoz P. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clin. Microbiol. Infect.* 7 (Suppl 4), S75-82, 2001.
- [13] Marchese A., Schito GC. The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent. *Clin. Microbiol. Infect.* 7 (Suppl 4), S66-74, 2001.
- [14] Welshman IR., Sisson TA., Jungbluth GL., Stalker DJ., Hopkins NK. Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. *Biopharm. Drug. Dispos.* 22: 91-98, 2001.
- [15] Conte JE. Jr, Golden JA., Kipps J., Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 1475-1480, 2002.
- [16] Lamer C., de Beco V., Soler P., Calvat S., Fagon JY., Dombret MC., Farinotti R., Chastre J. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 281-286, 1993.
- [17] Lovering AM., Zhang J., Bannister GC., Lankester BJA., Brown JHM., Narendra G., MacGowan AP. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J. Antimicrob. Chemother.* 50, 73-77, 2002.
- [18] Rana B., Butcher I., Grigoris P., Murnaghan C., Seaton RA., Tobin CM. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J. Antimicrob. Chemother.* 50, 747-750, 2002.
- [19] Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin. Pharmacokinet.* 39, 167-183, 2000.
- [20] Graziani AL., Lawson LA., Gibson GA., Steinberg MA., MacGregor RR. Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32, 1320-1322, 1988.
- [21] Frank UK., Schmidt-Eisenlohr E., Mlangeni D., Schindler M., Hoh A., Beyersdorf F., Daschner FD. Penetration of teicoplanin into heart valves and subcutaneous and muscle tissues of patients undergoing open-heart surgery. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 2559-2561, 1997.
- [22] Daschner FD., Frank U., Kummer A., Schmidt-Eisenlohr E., Schlosser V., Spillner H., Schuster B., Schindler M. Pharmacokinetics of vancomycin in serum and tissue of patients undergoing open-heart surgery. *J. Antimicrob. Chemother.* 13, 359-362, 1987.
- [23] Gee T., Ellis R., Marshall G., Andrews J., Ashb J., Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 1843-1846, 2001.
- [24] Novelli A., Mazzei T., Reali EF., Mini E., Periti P. Clinical pharmacokinetics and tissue penetration of teicoplanin. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 9, 233-237, 1989.
- [25] Gendjar SZ., Moriyama B., Bailey EM. Pharmacokinetics of oral linezolid in patients on peritoneal dialysis. Comunicazione presentata al convegno "The World Congress of Nephrology", 19-20 ottobre 2001, Santa Fe.
- [26] Wise R., Donovan IA., McNulty CA., Waldron R., Andrews JM. Teicoplanin, its pharmacokinetics, blister and peritoneal fluid penetration. *J. Hosp. Infect.* 7 (Suppl A), 47-55, 1986.
- [27] Blevins RD., Halstenson CE., Salem NG., Matzke GR. Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25, 603-606, 1984.
- [28] Villani P., Regazzi MB., Marubbi F. et al Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 936-937, 2002.
- [29] Stahl JP., Croize J., Wolff M., Garaud JJ., Leclercq P., Vachon F., Micoud M. Poor penetration of teicoplanin into cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 20, 141-142, 1987.
- [30] Albanese J., Leone M., Bruguerolle B., Ayem ML., Lacarelle B., Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 1356-8, 2000.
- [31] De Gaudio AR., Mazzei T., Mini E., Periti P. Il linezolid nelle attuali possibilità di controllo delle infezioni batteriche. *Farm. Ter.* 19 (Suppl 12), 2002.
- [32] Wilks NE. Safety and tolerance of linezolid in phase II trials. Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrob. Agents and Chemotherapy, San Francisco, 26-29 September 1999, #1763 p.40.
- [33] Gerson SL., Kaplan SL., Bruss JB., Le V., Arellano FM., Hafkin B., Kuter DJ. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 2723-2726, 2002.
- [34] Paradisi F. Terapia delle infezioni, IV ed. Edizioni Minerva Medica, Torino, 2001.
- [35] Birmingham MC., Rayner CR., Flavin SM., Meagher AK. Outcomes of linezolid (LNZ) in patients with malignancies (CA) and significant gram-positive infections. Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, 17-20 September 2000, #2238 p.488.
- [36] Nathwani D. Economic impact and formulary positioning of linezolid: a new anti-Gram-positive antimicrobial. *J. Hosp. Infect.* 49 (Suppl A), S33-41, 2001.
- [37] Li Z., Willke RJ., Pinto LA., et al. Comparison of

length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy*. 21, 263-74, 2001.

[38] González C., Rubio M., Romero-Vivas J., González M., Picazo J.J. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin. Infect. Dis.* 29, 1171-1177, 1999.

[39] Wunderink RG., Rello J., Cammarata SK., Croos-Dabrera RV., Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nosocomial pneumonia. *Chest*. 124, 1789-1797, 2003.

[40] Lipsky BA., Armstrong D., Acin F., Blume PA., Kivitz AJ., Norden C., and the Linezolid DFI Study Group. Treating diabetic foot infections with linezolid versus aminopenicillins: a randomized international multicen-

ter trial. 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Chicago, 24-27 October 2002, Abstract #189.

[41] Rao N., Ziran BH., Santa ER. Treatment of chronic osteomyelitis with linezolid. 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Chicago, 24-27 October 2002, Abstract #195.

[42] Rayner CR., Baddour LM., Birmingham MC., Norden C., Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. Poster presented at 8th Western Pacific Congress of Chemotherapy and Infectious Diseases, Perth, 1-5 December 2002.

[43] Weinstock DM., Pflomm JM., Seo S., Zuccotti G. Outpatient oral linezolid for the treatment of breast of arm skin/skin structure infection in patients with breast cancer. 40th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Chicago, 24-27 October 2002, Abstract #188.